

09/509,051



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07H 21/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/25943 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Juni 1998 (18.06.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06907 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Dezember 1997 (10.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 51 560.2 11. Dezember 1996 (11.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST RESEARCH & TECHNOLOGY DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ESCHENMOSER, Albert [CH/CH]; Bergstrasse 9, CH-8700 Küsnacht (CH). MICULKA, Christian [AT/DE]; Gebeschusstrasse 36, D-65929 Frankfurt am Main (DE). WINDHAB, Norbert [DE/DE]; Akazienstrasse 28, D-65795 Hattersheim (DE). HOPPE, Hans-Ulrich [DE/DE]; Amselweg 11, D-65929 Frankfurt an Main (DE). (74) Anwälte: BÖSL, Raphael usw.; Galileiplatz 1, D-81679 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, JP, KR, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: NON-HELICAL SUPRAMOLECULAR NANOSYSTEMS (54) Bezeichnung: NICHT-HELIKALE SUPRAMOLEKULARE NANOSYSTEME (57) Abstract <p>The invention relates to a supramolecular nanosystem containing at least one substantially non-helical oligomer (oligomer A) and one or more identical or different, substantially non-helical oligomers which do not pair with each other, with identical or different functional units (oligomer B), in which the oligomer A can pair specifically non-covalently, and oligomer B is determinable by its monomers.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft ein supramolekulares Nanosystem, das mindestens ein im wesentlichen nicht-helikales Oligomer (Oligomer A) und ein oder mehrere, gleiche oder verschiedene, im wesentlichen nicht-helikale und miteinander nicht-paarende Oligomere mit gleichen oder verschiedenen funktionellen Einheiten (Oligomer B) enthält, wobei das Oligomer A mit dem Oligomer B spezifisch nicht-kovalent paaren kann und das Oligomer B durch seine Monomere bestimmbar ist.</p>		

This Page Blank (uspto)

Nicht-helikale Supramolekulare Nanosysteme

Die vorliegende Erfindung betrifft ein supramolekulares Nanosystem, das mindestens ein im wesentlichen nicht-helikales Oligomer (Oligomer A) und ein oder mehrere, gleiche oder verschiedene, im wesentlichen nicht-helikale und miteinander nicht-paarende Oligomere mit gleichen oder verschiedenen funktionellen Einheiten (Oligomer B) enthält, wobei das Oligomer A mit dem Oligomer B spezifisch nicht-kovalent paaren kann und das Oligomer B durch seine Monomere bestimmbar ist.

Die Miniaturisierung von technischen Bauelementen dringt mittlerweile in den Bereich molekularer Größenordnungen vor. Die Herstellung von miniaturisierten, integrierten elektronischen Schaltungen mittels herkömmlicher Verfahren, wie z. B. mittels einer photochemischen Behandlung eines Bauteils, wird auch durch die jeweiligen chemischen und physikalischen Eigenschaften der verwendeten Materialien bestimmt. Im Nanobereich können die diskreten molekularen oder atomar-quantisierten Materialeigenschaften genutzt werden, um neuartige Bauteile zu schaffen.

Die Materialeigenschaften, die durch Nanostrukturierung hervorgerufen oder beeinflusst werden, sind vor allem optische oder chiroptische Eigenschaften, z. B. bei Kerr-Zellen und bei der LEP-Technik; elektrische Eigenschaften, z. B. bei Halbleiter oder Leiter durch Konstitution von Leitungsbändern, Defektelektronen, Farbzentren oder Bereichen mit modulierbaren Tunnelströmen; chemisch, katalytische Eigenschaften, wie z. B. bei Zeolithen, Metall-Cluster-Katalyse, Konstitution von Reaktionsräumen; sowie physikalische Oberflächen- und Transporteigenschaften wie Durchlässigkeit, Adhäsion und Kompatibilität mit anderen Werkstoffen oder empfindlichen biologischen Systemen (Biokompatibilität).

In der supramolekularen Chemie werden die beschriebenen nanomolekularen Eigenschaften gezielt genutzt, um neuartige Werkstoffe zu schaffen, die sich in Form von Paarungssystemen selbst organisieren können.

This Page Blank (uspto)

-2-

Paarungssysteme sind supramolekulare Systeme nicht-kovalenter Wechselwirkung, die sich durch Selektivität, Stabilität und Reversibilität auszeichnen, und deren Eigenschaften bevorzugt thermodynamisch, d. h. z.B. durch Temperatur, pH-Wert und Konzentration beeinflusst werden. DNA und RNA spielen dabei als Träger der Erbanlagen eine fundamentale Rolle.

5 Solche Paarungssysteme können z. B. aufgrund ihrer selektiven Eigenschaften aber auch als „molekularer Klebstoff“ für die Zusammenführung von unterschiedlichen Metallclustern zu Cluster-Verbänden mit potentiell neuen Eigenschaften verwendet werden [Mirkin, C. A. et al., Nature, 1996, 382, 607-9; Alivisatos, A. P. et al., Nature, 1996, 382, 609-11]. Die Paarungs- bzw. Hybridisierungseigenschaften von natürlich vorkommender DNA wurde z. B.
10 verwendet, um an DNA-Stränge gebundene Metallcluster mit einem komplementären DNA-Strang paaren zu lassen. Hierdurch wurden Cluster-Verbände mit potentiell neuen Materialeigenschaften gewonnen. Derartige supramolekulare Nanosysteme können daher als „molekulare Maschinen“ bzw. funktionelle „molekulare Schaltungen“ angesehen werden.

15 Starke und thermodynamisch kontrollierbare Paarungssysteme spielen eine immer wichtigere Rolle für die Anwendung im Bereich der Nanotechnologie, zur Herstellung neuer Materialien, Diagnostika, Therapeutika sowie mikroelektronischer, photonischer und optoelektronischer Bauteile und für das kontrollierte Zusammenführen molekularer Species zu supramolekularen Einheiten.

20 Zur Herstellung derartiger Paarungssysteme besitzen DNA- bzw. RNA-Bausteine jedoch folgende Nachteile:

a) Die Kräfte, die zwei Stränge zusammenhalten, vor allem Wasserstoffbrücken und
25 Stapeleffekte, sind naturgemäß sehr gering. Solche Duplices weisen daher eine geringe Stabilität auf. Dies kann durch Aufnahme einer sog. Umwandlungskurve und Ermittlung des Umwandlungspunktes leicht festgestellt werden. Folglich sind für die Herstellung von Paarungssystemen relativ lange Einzelstränge notwendig, was zur Folge hat, daß der Anteil des Paarungssystems an der supramolekularen Einheit überwiegt, d. h. die „Nucleotidlast“
30 ist hoch.

b) Durch die Ausbildung von *Hoogsteen*-Paarungen, die alternativ zu *Watson-Crick*-Paarungen möglich sind, nimmt die Selektivität ab. Damit sind oftmals parallele Duplices oder irreversible Paarungsvorgänge verbunden.

This Page Blank (uspto)

-3-

c) Durch die hohe Flexibilität des Zucker-Phosphat-Rückgrates bilden sich helicale Konformationen, wodurch die räumliche Anordnung in supramolekularen Einheiten weniger gut gesteuert werden kann.

d) Eine mögliche Interferenz mit dem genetischen Material biologischer Systeme ist nicht auszuschließen, falls die supramolekularen Einheiten in einem biologischen System zum Einsatz kommen, d. h. eine Orthogonalität des Paarungsvorganges fehlt.

Damit ist eine Verwendung von DNA- bzw. RNA-Bausteinen z. B. in komplementär gebundenen zwei- und dreidimensionalen supramolekularen Strukturen (siehe z. B. WO96/13522) in einem physiologischen Medium vor allem im Hinblick auf den Punkt d) nur schwer zu realisieren.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher, ein System zu finden, das ein oder mehrere der beschriebenen Nachteile so weit wie möglich vermeidet.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß im wesentlichen nicht-helikale supramolekulare Nanosysteme besonders vorteilhafte Bausteine darstellen.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein supramolekulares Nanosystem, das mindestens ein im wesentlichen nicht-helikales Oligomer (Oligomer A) und ein oder mehrere, gleiche oder verschiedene, im wesentlichen nicht-helikale und miteinander nicht-paarende Oligomere mit gleichen oder verschiedenen funktionellen Einheiten (Oligomer B) enthält, wobei das Oligomer A mit dem Oligomer B spezifisch nicht-kovalent paaren kann und das Oligomer B durch seine Monomere bestimmbar ist.

Nicht-kovalente Paarung im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet eine Assoziation des Oligomer A mit dem Oligomer B über nicht-kovalente Wechselwirkungen, wie zum Beispiel Wasserstoffbrücken, Salzbrücken, Stapelungen („Stacking“), Metalligandierungen, Charge-Transfer-Komplexe und Hydrophobe Wechselwirkungen.

Bestimmbar im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, daß die funktionelle Einheit durch das Oligomer adressiert, d.h. kodiert ist. Der Code wird durch die vorher festgelegte Reihenfolge und Art der Monomere definiert. Dies kann beispielsweise eine bestimmte Nucleotidsequenz sein.

This Page Blank (uspto)

-4-

Die Art und Reihenfolge der Monomere des Oligomer B bestimmt die Art und Reihenfolge der Monomere des Oligomer A. Im Falle von Nucleotiden sind dies die jeweils zueinander komplementären Nucleotide (siehe z.B. Figur 2).

5 In einer besonderen Ausführungsform kann das Oligomer A sowohl mit dem Oligomer B paaren wie auch mit sich selbst in Form einer Haarnadelschleife. In Abhängigkeit von den äußeren Bedingungen lassen sich hierdurch strukturelle Veränderungen leicht makroskopisch induzierbar und bestimmbar machen (siehe z.B. Figur 4). Beispielsweise können strukturelle
10 Änderungen des erfindungsgemäßen molekularen Nanosystems durch eine Änderung der Gleichgewichtsbedingungen, wie z.B. Konzentration an Oligomer B, Salzkonzentration, pH-Wert, Druck und/oder Temperatur, hervorgerufen werden. Durch die Einstellung bestimmter Gleichgewichtsbedingungen können auch verschiedene Bereiche zum Paaren bzw. Entpaaren gebracht werden, so daß reversibel zunächst entfernte Molekülreste in unmittelbare Nähe
15 gebracht werden können (sogenannter Nano-Transport).

In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem im wesentlichen nicht-helikalen Oligomer um eine Pentopyranosyl-Nukleinsäure, insbesondere um eine Ribo-, Arabino-, Lyxo- und/oder Xylo-pyranosyl-Nukleinsäure, vorzugsweise um eine Ribopyranosyl-Nukleinsäure
20 auch Pyranosyl-RNA (p-RNA) genannt.

Die p-RNA als Beispiel einer Pentopyranosyl-Nukleinsäure ist eine Nukleinsäure, die anstelle der Ribofuranose der RNA die Ribopyranose als Zuckerbaustein enthält und daher ausschließlich *Watson-Crick*-gepaarte, antiparallele, reversibel „schmelzende“, *quasi*-lineare
25 und stabile Duplices ausbildet. Daneben gibt es auch homochirale p-RNA-Stränge entgegengesetzten Chiralitätssinns, die ebenfalls kontrollierbar paaren und in der gebildeten Duplex nicht streng-helical sind. Diese für den Aufbau supramolekularer Einheiten wertvolle Spezifität hängt mit der relativ geringen Flexibilität des Ribopyranosephosphat-Rückgrats sowie mit der starken Neigung der Basenebene zur Strangachse und der hieraus folgenden
30 Tendenz zu intercatenarer Basenstapelung im resultierenden Duplex zusammen und läßt sich auf die Teilnahme eines 2',4'-cis-disubstituierten Ribopyranoserings am Aufbau des Rückgrates zurückführen. Aufgrund der hohen Selektivität und Stabilität sowie der Ausbildung von streng planar linearen Duplex-Strängen ist die Pentopyranosyl-Nukleinsäure und vorzugsweise die p-RNA für die vorliegende Erfindung besonders bevorzugt. Alle Reste, die in

This Page Blank (uspto)

gleicher Weise an den Pentopyranosyl-Strang gebunden sind, befinden sich auf der gleichen Seite der Duplex, was besonders vorteilhaft ist. Pentopyranosyl-Nukleinsäuren lassen sich beispielsweise gemäß Eschenmöser et al. (Helv. Chim. Acta 1993, 76, 2161; Helv. Chim. Acta 1995, 78, 1621; Angew. Chem. 1996, 108, 1619-1623) herstellen und sind im allgemeinen D- oder L-konfiguriert.

Für die Herstellung des erfindungsgemäßen supramolekularen Nanosystems dient als natürliches Modell die Dekodierung von Aminosäuren für die Proteinsynthese durch die jeweiligen Basentriplets als Anticodon (siehe Figur 1). Analog hierzu werden gemäß der vorliegenden Erfindung gleiche oder verschiedene funktionelle Einheiten an ein Oligomer einer definierten Struktur gebunden. Beispielsweise wird ein Pentopyranosyl-Oligonucleotid, welches am 3' und/oder 5'-Ende mit freien Sulphydryl-Gruppen modifiziert ist, an Monomaleimido-derivatisierten Goldpartikeln gebunden (analog Alivisatos, A.P. et al. (1996), supra). Mit dem so modifizierten Oligomer (Oligomer B genannt) wird ein hierzu komplementäres Oligomer A zur Paarung in Kontakt gebracht, so daß sich das erfindungsgemäße supramolekulare Nanosystem ausbilden kann. Die sich gebildeten Duplex-Stränge liegen im allgemeinen in einer im wesentlichen planar-linearen Form vor, was besonders vorteilhaft ist.

Im allgemeinen ist das Oligomer A länger als das Oligomer B. Besonders bevorzugt ist eine Länge des Oligomer A von ca. 10 bis ca. 500, vorzugsweise von ca. 10 bis ca. 100 Monomereinheiten. Das Oligomer B ist im allgemeinen ca. 4 bis ca. 50, vorzugsweise ca. 4 bis 25, insbesondere ca. 4 bis ca. 15, vor allem ca. 4 bis ca. 8 Monomereinheiten lang.

In einer weiteren Ausführungsform kann der Pentopyranosyl-Teil der Pentopyranosyl-Nukleinsäure in Form eines Thiophosphates, alkylierten Phosphates, Phosphonates und/oder Amids modifiziert sein (siehe z.B. Uhlmann E. und Peyman A. (1990) Chemical Reviews, 90, 543-584, Nr. 4). In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird für die Codierung der Oligomere eine der kanonischen Nukleobasen Adenosin, Guanosen, Cytosin, Thymidin und/oder Uracil oder auch Isoguanosin, Isocytosin, 2,6-Diaminopurin und/oder Xanthin verwendet. In den zuletzt genannten Fällen liegen die komplementären Basen in Form von Isoguanin/Isocytosin- bzw. 2,6-Diaminopurin/Xanthin-Paaren vor. Ansonsten paart im allgemeinen Adenosin mit Thymidin bzw. Uracil und Guanosen mit Cytosin.

This Page Blank (uspto)

In einer anderen Ausführungsform kann die nicht-kovalente Paarung zwischen Oligomer A und Oligomer B über einen Chelatbildner erfolgen. Beispielsweise werden hierbei die Nukleobasen einer Pentopyranosyl-Nukleinsäure durch den Chelatbildner ersetzt. Hierfür geeignet sind beispielsweise Chelatbildner, die vom Pyrazolylpyridin oder Pyridoquinazolin abgeleitet sind.

5 In Anwesenheit eines Metallions, z.B. Cu^{2+} oder Ni^{2+} , erfolgt eine Komplexierung und somit spezifische Paarung zwischen den beiden Oligomeren (siehe Figur 3).

Als funktionelle Einheit des Oligomer B eignet sich im allgemeinen ein Metall, vorzugsweise ein Metallcluster, insbesondere ein Edelmetall, vor allem Gold, Silber und/oder Platin. Es eignen sich auch Halbleiterverbindungen, wie z.B. Cadmiumselenid und/oder Cadmiumsulfid. 10 Ferner eignet sich als funktionelle Einheit ein Peptid, welches über einen geeigneten Linker z.B. N-Phthaloylaminoethyluracil oder N-Phthaloyltryptamin, an das Oligomer gebunden werden kann. Eine weitere funktionelle Einheit ist beispielsweise ein Redoxzentrum, d.h. ein Elektronen-Donor oder -Akzeptor, z.B. ein Chinon oder Hydrochinon. Auch sind 15 Fluoreszenzmarker z.B. Fluoro- und/oder Chromophore, wie z.B. Benzochinone oder Azobenzole geeignet. Andere funktionelle Einheiten können ein Chelatbildner darstellen, welcher vorzugsweise von Anthrocyanen, Polyoxycarbonsäuren, Polyaminen, Dimethylglyoxim, Ethylendiamintetraessigsäure und/oder Nitrilotriessigsäure, abgeleitet ist, oder auch leitende Oligomere, wie z.B. konjugierte Alkin-Alken-Aromat-Verbindungen. Die 20 Verknüpfung von einem Oligomeren mit einer funktionellen Einheit, welche das Oligomer B ergibt, läßt sich im allgemeinen mit dem Fachmann bekannten Linker (siehe z.B. Mirkin C.A. et al. (1996), Nature, 382, 607-609; Alivisatos, A.P. et al. (1996), supra; Dawson, P.E. et al. (1994), S.B.H. Kent Science, 30, 776-779; Liu C.-F. et al. (1996), 116, 4149-4153) oder mit käuflichen Basen- und Amidit-Linker (Wei Z. et al. Bioconjugate Chem. (1994), 5, 468-474; 25 Liu C.-F. et al. (1991), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 6584-6588) durchführen. Die Oligonucleotide selbst können beispielsweise automatisch an einem Oligonucleotidsynthesizer hergestellt werden.

In einer weiteren Ausführungsform kann das Oligomer A mit dem Oligomer B nach der 30 Assoziation verknüpft, d.h. fixiert werden. Bevorzugt ist eine chemische Fixierung, beispielsweise eine kovalente Vernetzung, Metathese, Heckkupplung, Michael-Addition von Thiolen und/oder oxidative Bildung von Disulfidbrücken. Besonders bevorzugt ist es, wenn das erfindungsgemäße supramolekulare Nanosystem auf eine feste Phase z.B. ein sogenannter Wafer oder Träger aufgezogen wird.

This Page Blank (uspto)

-7-

Als Trägermaterialien eignen sich beispielsweise Keramik, Metall, insbesondere Edelmetall wie Gold, Silber oder Platin, Gläser, Kunststoffe, kristalline Materialien bzw. dünne Schichten des Trägers insbesondere der genannten Materialien, oder (bio)molekulare Filamente wie Zellulose oder Gerüstproteine.

Die Trägerung erfolgt im allgemeinen kovalent, quasi-kovalent, supramolekular oder physikalisch wie magnetisch (Shepard, A.R. (1997) Nucleic Acids Res., 25, 3183-3185, Nr. 15), im elektrischen Feld oder durch ein Molekularsieb. Beispielsweise kann das Oligomer A entweder direkt an der Position des Trägers synthetisiert oder an bestimmte Positionen des Trägers „gelinkt“ werden. Beispiele sind Konjugations- und Trägerverfahren über Perjodadoxidation und reduktiver Aminierung der Schiffbase, N-Hydroxysuccinimidester von vorzugsweise Dicarbonsäurelinker, Ethylendiaminphosphoamidatlinker, Mercapto-, Jodacetyl- oder Maleinimido-Verfahren und/oder kovalente oder nicht-kovalente Biotin-Linker-Verfahren.

Eine andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Bibliothek enthaltend mehrere verschiedene erfindungsgemäße supramolekulare Nanosysteme. Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Bibliothek kombinatorisch aufgebaut ist. Eine kombinatorisch aufgebaute Bibliothek eignet sich beispielsweise zum Eigenschaftsscreening, indem eine statistisch bzw. nach kombinatorischen Dekonvolutionstechniken hergestellte (Sub)bibliothek zum komplementären Oligonucleotid paart (siehe z.B. Wilson-Linguardo (1996) J. med. Chem., 39, 2720-2726).

Für den Fall, daß die funktionelle Einheit des Oligomer B beispielsweise ein Metallcluster ist, ist eine kombinatorisch erstellte Bibliothek besonders für die Katalysatorsuche geeignet. Hierzu wird beispielsweise das Oligomer A kombinatorisch synthetisiert und mit mehreren verschiedenen Oligomeren B mit verschiedenen Metallclustern als funktionelle Einheiten gepaart. Hierdurch erhält man eine sogenannte Clusterbibliothek, deren Diversität direkt mit jener des Oligomer A korreliert. Bevorzugt eignen sich hier Sub-Bibliothek-Routinen, die eine einfache Identifizierung der aktiven Spezies, wie z.B. Positional Scanning oder Orthogonal Libraries erlauben. Die Clusterbibliothek kann anschließend auf ihre homogenen katalytischen Eigenschaften beispielsweise in Wasser zur Vinylacetatmonomer-Katalyse untersucht werden.

This Page Blank (uspto)

Im allgemeinen und insbesondere zur Herstellung von Bibliotheken ist es vorteilhaft, wenn die Pentopyranosyl-Nukleinsäure einen relativ hohen Cytosin- und Guanosin-Anteil enthält, da aufgrund der höheren Bindungsenthalpie dieses Nucleotid-Paares im Vergleich zu Adenosin bzw. Thymidin kürzere Oligonucleotide verwendet werden können, wodurch die „Nucleotidlast“ des erfindungsgemäßen supramolekularen Nanosystems verringert werden kann.

Durch eine Substitution der Nukleobasen durch einen oder mehrere, gleiche oder unterschiedliche Chelatbildner, wie oben bereits näher beschrieben, kann die „Nucleotidlast“ weiter verringert werden. Hierdurch werden Einzentrenkomplexe gebildet, die lineare, nicht-helikale, oligomere Metallkomplexe ausbilden. Aufgrund einer sprossenartigen Anordnung in einer Ebene kann der Paarungsvorgang optimal auf die Größe von unterschiedlichen Metallzentren reagieren. Die so gebildeten Duplexe besitzen im allgemeinen eine geneigte, jedoch nicht-helikale, repetitive Struktur, die je nach Wahl des Liganden spezifische Metallzentren koordiniert und entlang der Duplex-Achse Metall-Metall-Wechselwirkungen oder gewünschte Fehlstellen ermöglicht. Hierdurch lassen sich kontrolliert Metallsequenzen herstellen, die einen neuen Nano-Legierungssatz zur Herstellung von sogenannten „Nano-Wires“ darstellen.

Mit den oben beschriebenen erfindungsgemäßen supramolekularen Nanosystemen ist es auch möglich, beispielsweise unterschiedliche Metallcluster im Hinblick auf den Aufbau von elektronischen Schaltmustern auf der supramolekularen Ebene räumlich zu positionieren (siehe z.B. Kubiak C.P. (1996) Science, 272, 1323-1325). Auch ist der Aufbau von sogenannten Clustergittern mit stäbchenförmigen Dithiolen möglich, die eine gute Stabilität aufweisen (siehe z.B. Andres R.P. et al. (1996) Science, 273, 1690-1693; Schiffrin D.J. et al. (1995) ADV. Mat., 7, 795-797).

Das beschriebene erfindungsgemäße supramolekulare Nanosystem besitzt eine besonders große Stabilität und Selektivität und eignet sich besonders gut zur Selbstorganisation. Es besitzt ferner eine kontrollierbare Topizität und die Aggregation bzw. Selbstorganisation läßt sich besonders gut dynamisch beeinflussen.

Anwendungsgebiete sind daher insbesondere die Herstellung von elektronischen Bauteilen, wie z. B. Informationsspeichermedien, Diagnosesonden oder lichtelektronische Bauelemente;

This Page Blank (uspto)

Katalysatoren; Halbleiter; lichtchemische Einheiten; biokompatible Materialien bzw. Einheiten oder funktionelle Mikroprothesen.

Die folgenden Figuren und Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

Beschreibung der Figuren:

Fig. 1: Schematische Darstellung der natürlichen Basenpaarung bei der Peptidsynthese

Fig. 2: Schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen supramolekularen Nanosystems mit den Nukleobasen Adenosin (A) und Thymidin (T) und verschiedenen funktionellen Einheiten als x1 bis xl (codierende Einheiten) bezeichnet.

Fig. 3: Schematische Darstellung eines Einzentrachelatkomplexes über ein Pyrido[3,2-h]chinazolin-2(1)-on als Chelatbildner.

Fig. 4: Schematische Darstellung einer Gleichgewichtsreaktion zwischen einer Haarnadelschleife und einem Duplex.

Fig. 5: Ausschnitt einer Röntgenstrukturanalyse eines Nickelchelate-Ribopyranose-Pyrazolylpyridin-Komplexes

Beispiele

1. Herstellung einer Goldcluster-Pyranosyl-RNA

Pyranosyl-RNA wurde gemäß Eschenmoser et al. (supra) über eine Phosphoamiditsynthese hergestellt. An einen Strang wurden Goldcluster wie in Mirkin C.A. et al. (1996), supra, beschrieben, gebunden. Die komplementären Stränge wurden in einer Pufferlösung (1M NaCl, 10mM Tris-HCl, pH 7) bei 0° C gepaart (siehe Fig. 2).

2. Herstellung eines selbstkomplementären Oligonucleotids der Sequenz ITGGCCA

Die automatische Festphasensynthese des Oligonucleotids mit der Sequenz ITGGCCA wurde, wie bei Pitsch S. et al. (1993) Helv. Chim. Acta 78, 1621-1635 beschrieben, durchgeführt. Die Ausbeute an einem Ecosyn D300+ Synthesautomaten der Firma Eppendorf lag bei

This Page Blank (uspto)

-10-

durchschnittlich 93,2 %. Die Kopplungszeiten betrugen 45 min., die Oxidationszeit 2 min. und die Detritylierungszeiten 7 min. mit Dichloressigsäure im Durchfluß. Nach der Synthese wurde das Oligonucleotid mit Tetrakistriphenylphosphinpalladium (20mg für 1 µmol Träger-Ansatz) unter Zugabe von 20mg Diethylammoniumhydrogencarbonat und 20mg Triphenylphosphin fünf Stunden bei Raumtemperatur entschützt, anschließend mit Aceton und Wasser gewaschen und mit frischer wässriger Natriumdithiocarbamatlösung 45 min. lang behandelt. Das Produkt wurde danach durch eine 24 %ige Hydrazinhydratlösung bei 4°C, 24 Stunden lang unter Drehen abgespalten. Die Entsalzung erfolgte an einer Reverse-Phase-Sep-Pak Kartusche und die Aufreinigung mittels RP-HPLC (RP-18, Wasser/Acetonitrilgradient, pH 7). Anschließend wurde erneut entsalzt und lyophilisiert, wodurch das „Trityl-on“-Produkt erhalten wurde. Dieses wurde mit 80 %iger Ameisensäure entschützt, eingedampft, in 10ml Wasser aufgenommen, gegen Dichlormethan extrahiert und erneut über HPLC gereinigt. Es wurden 8 OD des gewünschten Produktes erhalten.

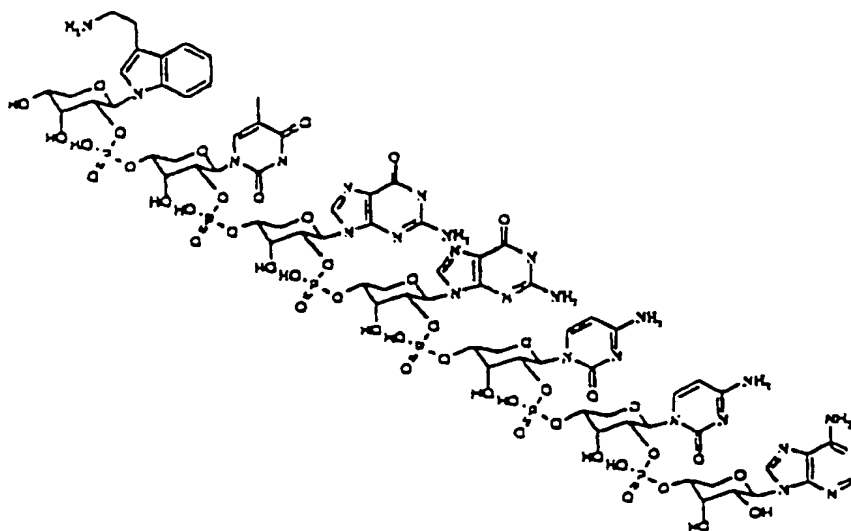
Die massenspektrometrische Untersuchung ergab folgendes Ergebnis:

Proben:

LX626-1: MS-Nr.: 970523

Aufgabenstellung:

Massenspektrometrische Charakterisierung der Probe



Massenspektrometer: TSQ 700 (Finnigan/MAT)

Meßbedingungen: MS; Spritzenpumpe

Ionisierung: Electrospray ionization (ESI)

Ergebnisse: Das Massenspektrum zeigt eine Molmasse $M = 2242$

This Page Blank (uspto)

-11-

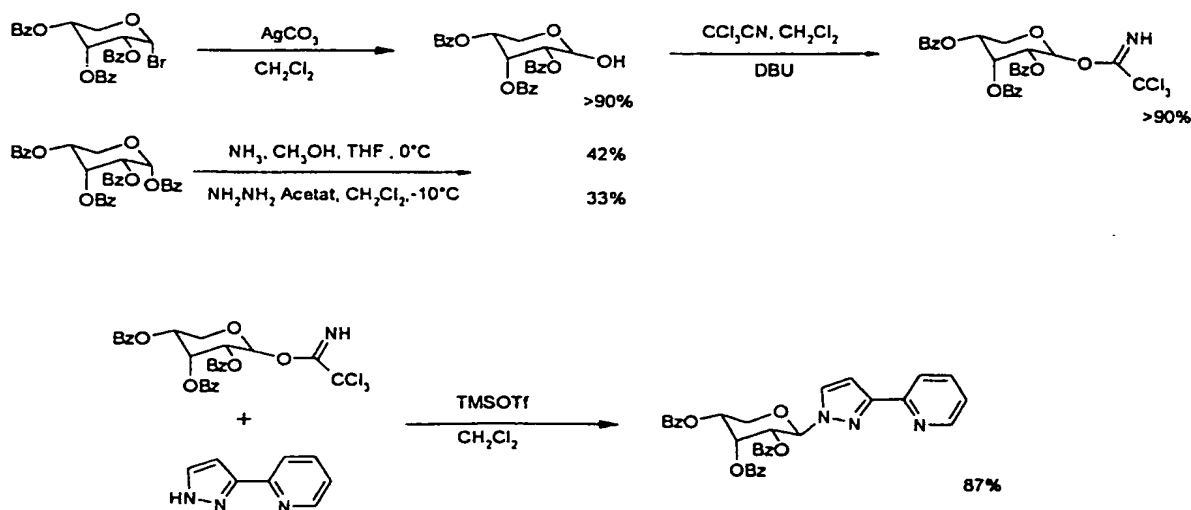
3. Molekulare Nano-Kinematik

Mithilfe der Phosphoamidit-Methode wurde ein teilweise als Hairpin selbstkomplementärer Pyranosyl-RNA-Strang mit 4'- und 5'-Linkerenden der Sequenz Linker-pr-GCGA₅CGC-Linker synthetisiert und an den Linkerenden wie bei Alivisatos, A.P. et al. (1996), supra beschrieben mit Maleinimido-Goldclustern verknüpft. Anschließend wurde im Standardpuffer (0,15M NaCl bzw. 1 M NaCl, 10mM Tris HCl, pH 7) die Paarung zum Hairpin von 10mM Produkt spektroskopisch nachgewiesen. Die Zugabe eines Äquivalents des Komplementärstranges pr-G(T₅)C bewies spektroskopisch die Öffnung des Hairpins und das Auseinandertreten der Goldcluster. Einfaches Verdünnen der Lösung ließ die Hairpin-Struktur wieder herstellen. Auf diese Art und Weise kann man makroskopisch über die Verdünnung gesteuert ein Substrat unterschiedlichen Reaktionszentren aussetzen (siehe Fig. 4).

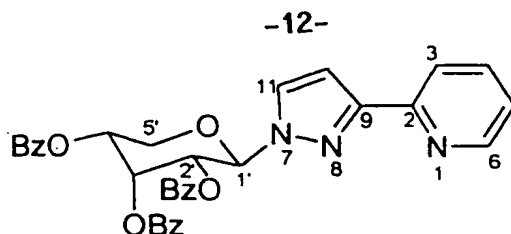
4. Synthese eines p-RNA-Pyridyl-Pyrazol-Liganden als Monomer für oligomere Liganden

Das folgende Reaktionsschema zeigt die Herstellung des 2-[7-(2',3',4'-Tri-O-benzoyl-1'β-ribofuranose) Pyrazol-9-yl]pyridin:

Darstellung des 2-[7-(2',3',4'-tri-O-benzoyl-1'β-ribofuranose)Pyrazol-9-yl]pyridin



This Page Blank (uspto)



0.50 g (3.44 mmol) 2-[3(5)-Pyrazolyl]pyridin wurden in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst und auf -15°C abgekühlt. 2.30 g 2',3',4'-tri-O benzoyl-1' trichloroimidat-D-ribopyranosyl in 15 ml CH_2Cl_2 wurden langsam zugetropft. Die Lösung wurde leicht gelb. Danach wurde 0.8 ml (1.2 Äquiv.) TMSOTf in 15 ml CH_2Cl_2 bei -15°C innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Die Lösung wurde trüb und ein weißer Niederschlag bildete sich. Die Lösung wurde noch 5 Stunden zwischen -10°C und $+5^\circ\text{C}$ gerührt. Danach wurde die Lösung abfiltriert und eingengt. Die Reinigung des Produkts erfolgte durch Flashchromatographie über Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton} : 95/5$): 1.77 g (3 mmol, 87%) Produkt.

Rf : 0.47 (CH_2Cl_2 / Aceton : 9/1)

Schmp. : $91 - 93^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Isohexan}$).

UV (CH_3CN) :

$\nu = 202 \text{ nm}^{-1}$	$\epsilon = 21522$
$\nu = 230 \text{ nm}^{-1}$	$\epsilon = 35826$
$\nu = 274 \text{ nm}^{-1}$	$\epsilon = 7696$

NMR ^1H : δ (ppm) = 8.60 (dm, $J=4.8 \text{ Hz}$, 1H, 6-H); 8.07 (d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 2H, 2-o-benz.-2'); 7.98 (d, $J=7.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3); 7.93 (d, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H, 2-o-benz.-3' oder 4'); 7.82 (d, $J=8.3 \text{ Hz}$, 2H, 2-o-benz.-3' oder 4'); 7.77 (d, $J=2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-11); 7.70 (td, $J=7.6 \text{ u. } 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4); 7.62 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 1H, p-benz.-4'); 7.52 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 1H, p-benz.-3'); 7.48 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 2H, 2-m-benz.-4'); 7.46 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 1H, p-benz.-2'); 7.34 (t, $J=7.8 \text{ Hz}$, 2H, 2-m-benz.-3'); 7.25 (t, $J=7.7 \text{ Hz}$, 2H, 2-m-benz.-2'); 7.19 (ddd, $J=7.6, 4.8 \text{ u. } 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-5); 6.99 (d, $J=2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-10); 6.49 (t, $J=3.1 \text{ Hz}$, 1H, H-3'); 6.17 (d, $J=6.8 \text{ Hz}$, 1H, H-1'); 6.11 (dd, $J=6.8 \text{ u. } 3.1 \text{ Hz}$, 1H, H-2'); 5.69 (m, 1H, H-4'); 4.32 (dd, $J=11.2 \text{ u. } 8.2 \text{ Hz}$, 1H, H-5'); 4.28 (dd, $J=11.2 \text{ u. } 8.2 \text{ Hz}$, 1H, H-5').

Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe eines $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrums.

NMR ^{13}C : δ (ppm) = 165.23 (CO-4'); 165.17 (CO-3'); 164.88 (CO-2'); 152.85 (C-2); 151.51 (C-9); 149.16 (C-6); 136.62 (C-4); 133.50 (C-p-benz.-4'); 133.35 (C-p-benz.-3'); 133.32 (C-p-benz.-2'); 130.44 (C-11); 129.79 (2-C-o-benz.-4'); 129.78 (2-C-o-benz.-3'); 129.73 (2-C-o-benz.-2'); 129.37 (C-i-benz.-4'); 129.11 (C-i-benz.-3'); 128.78 (C-i-benz.-2'); 128.61 (2-C-m-benz.-4'); 128.37 (2-C-m-benz.-3'); 128.24 (2-C-m-benz.-2'); 122.75 (C-5); 120.47 (C-3); 105.97 (C-10); 85.42 (C-1'); 68.57 (2C-2' u. 3'); 66.97 (C-4'); 63.85 (C-5').

Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe eines $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -COSY-Spektrums.

This Page Blank (uspto)

-13-

NOESY . NOE zwischen H-1 l und H-1', H-2' : Beweis zur Verknüpfung C-1' an N-7

MS : Electrospray ionization (ESI) $[MH^+] = 590$
C₃₄ H₂₇ N₃ O₇ M = 589

Die Röntgenstrukturanalyse von Kristallen des Monomers bewiesen die korrekte glykosidische Verknüpfung nach Umkristallisieren aus CH₂Cl₂/Isohexan. Das benzoyleierte Monomere zeigte bereits nach Behandlung mit alkoholischer Nickel(II)-Chlorid-Hydrat-Lösung (Reflux) die gewünschten komplexierenden Eigenschaften (UV, NMR). Dieses Ergebnis wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse des Nickelchelat-Ribopyranose-Pyrazolylpyridin-Komplexes bestätigt (Fig. 5).

Dies zeigt den Ersatz der paarungsfähigen Nucleobase durch einen starken Stickstoffrückbindungsliganden. Das so hergestellte und geschützte Monomere in Form des D-Enantiomers kann, wie oben bereits beschrieben, in das geschützte p-RNA-Phosphoamidit übergeführt werden.

This Page Blank (uspto)

5 Patentansprüche

1. Supramolekulares Nanosystem, das mindestens ein im wesentlichen nicht-helikales Oligomer (Oligomer A) und ein oder mehrere, gleiche oder verschiedene, im wesentlichen nicht-helikale und miteinander nicht-paarende Oligomere mit gleichen oder verschiedenen funktionellen Einheiten (Oligomer B) enthält, dadurch gekennzeichnet, daß das Oligomer A mit dem Oligomer B spezifisch nicht-kovalent paaren kann und das Oligomer B durch seine Monomere bestimmbar ist.
2. Supramolekulares Nanosystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Oligomer A eine Haarnadelschleife ausbilden kann.
3. Supramolekulares Nanosystem nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das im wesentlichen nicht-helikale Oligomer A und B eine Pentopyranosyl-Nukleinsäure ist.
4. Supramolekulares Nanosystem nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Pentopyranosyl-Nukleinsäure eine Ribo-, Arabino-, Lyxo- und/oder Xylo-pyranosyl-Nukleinsäure, vorzugsweise eine Ribopyranosyl-Nukleinsäure ist.
5. Supramolekulares Nanosystem nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Pentopyranosyl-Teil der Pentopyranosyl-Nukleinsäure D- oder L-konfiguriert ist.
6. Supramolekulares Nanosystem nach einem der Ansprüche 3-6, dadurch gekennzeichnet, daß das nicht-helikale Oligomer A eine Länge von ca. 10 bis ca. 500, vorzugsweise von ca. 10 bis ca. 100 Monomereinheiten hat.
7. Supramolekulares Nanosystem nach einem der Ansprüche 3-6, dadurch gekennzeichnet, daß das nicht-helikale Oligomer B eine Länge von ca. 4 bis ca. 50 vorzugsweise ca. 4 bis ca. 25 insbesondere ca. 4 bis ca. 15, vor allem ca. 4 bis ca. 8 Monomereinheiten hat.

This Page Blank (uspto)

-15-

8. Supramolekulares Nanosystem nach einem der Ansprüche 3-7, dadurch gekennzeichnet, daß der Pentopyranosyl-Teil der Pentopyranosyl-Nukleinsäure in Form eines Thiophosphates, alkylierten Phosphates, Phosphonates und/oder Amids vorhanden ist.
- 5 9. Supramolekulares Nanosystem nach einem der Ansprüche 3-8, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleinsäure als Nucleobase Adenosin, Guanosin, Isoguanosin, Cytosin, Isocytosin, Tymidin, Uracil, 2,6-Diaminopurin und/oder Xanthin enthält.
- 10 10. Supramolekulares Nanosystem nach einem der Ansprüche 3-9, dadurch gekennzeichnet, daß die Nucleobase durch einen Chelatbildner ersetzt ist.
11. Supramolekulares Nanosystem nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Chelatbildner abgeleitet ist von Pyrazolylpyridin und/oder Pyridoquinazolin .
- 15 12. Supramolekulares Nanosystem nach einem der Ansprüche 1-11, dadurch gekennzeichnet, daß die funktionelle Einheit ausgewählt ist aus einem Metall, vorzugsweise einem Metallcluster, eine Halbleiterverbindung, einem Peptid, einem Redox-Zentrum, einem Fluoreszenzmarker, einem Chelatbildner und/oder einem leitenden Oligomer.
- 20 13. Supramolekulares Nanosystem nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Metall ein Edelmetall, insbesondere Gold, Silber und/oder Platin ist.
14. Supramolekulares Nanosystem nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Halbleiter ausgewählt ist aus Cadmiumselenid und/oder Cadmiumsulfid.
- 25 15. Supramolekulares Nanosystem nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Fluoreszenzmarker ein Fluoro- und/oder Chromophores ist.
- 30 16. Supramolekulares Nanosystem nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Chelatbildner abgeleitet ist von Anthrocyanen, Polyoxycarbonsäuren, Polyaminen, Dimethylglyoxim, Ethylendiamintetraessigsäure und/oder Nitrilotriessigsäure.
17. Supramolekulares Nanosystem nach einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, daß das Oligomer A mit dem Oligomer B verknüpft ist.

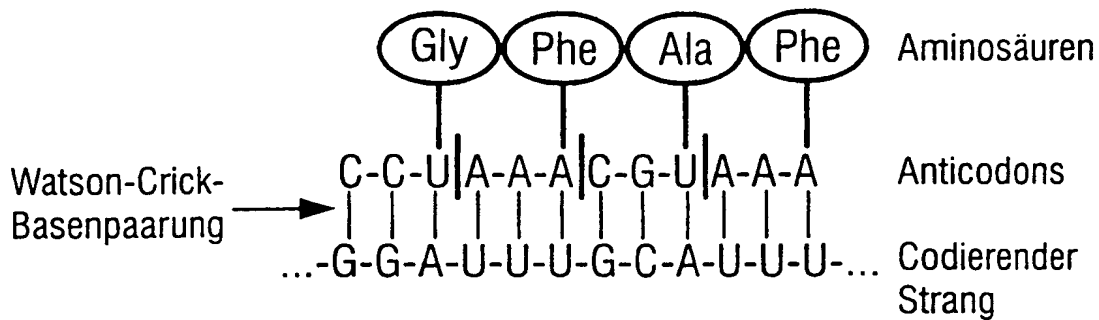
This Page Blank (uspto)

18. Bibliothek enthaltend mehrere verschiedene supramolekulare Nanosysteme gemäß einem der Ansprüche 1-17.
- 5 19. Verfahren zur Herstellung eines supramolekularen Nanosystems gemäß einem der Ansprüche 1-11 oder einer Bibliothek gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Oligomer A mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Oligomeren B unter geeigneten Bedingungen spezifisch nicht-kovalent gepaart wird.
- 10 20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß in einem weiteren Schritt das Oligomer A mit dem oder den Oligomeren B verknüpft wird.
21. Verfahren zur strukturellen Änderung des supramolekularen Nanosystems gemäß einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, daß die Gleichgewichtsbedingungen
15 geändert werden.
22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an Oligomer B, Salzkonzentration, pH-Wert, Druck und/oder Temperatur geändert wird.
- 20 23. Verwendung eines supramolekularen Nanosystems gemäß einem der Ansprüche 1-17 als elektronischer Bauteil; Katalysator; Halbleiter; lichtchemische Einheit; biokompatibles Material bzw. Einheit oder funktionelle Mikroprothese.
24. Verwendung einer Bibliothek gemäß Anspruch 18 zum Auffinden eines Metall-
25 Katalysators.

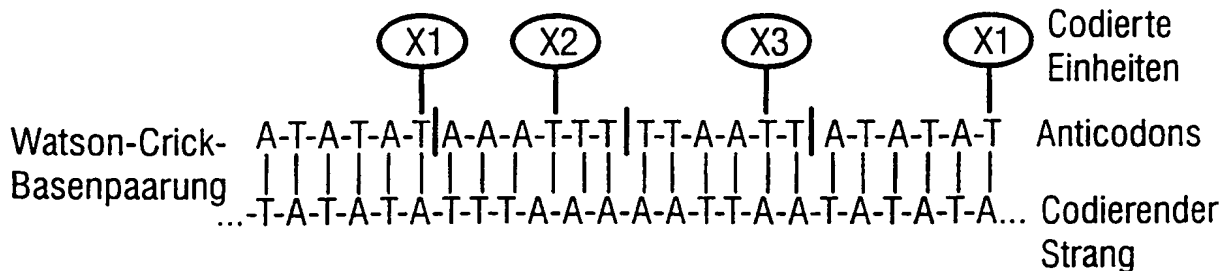
This Page Blank (uspto)

Fig. 1

NATÜRLICHE BASENPAARUNG BEI DER PEPTIDSYNTHESE

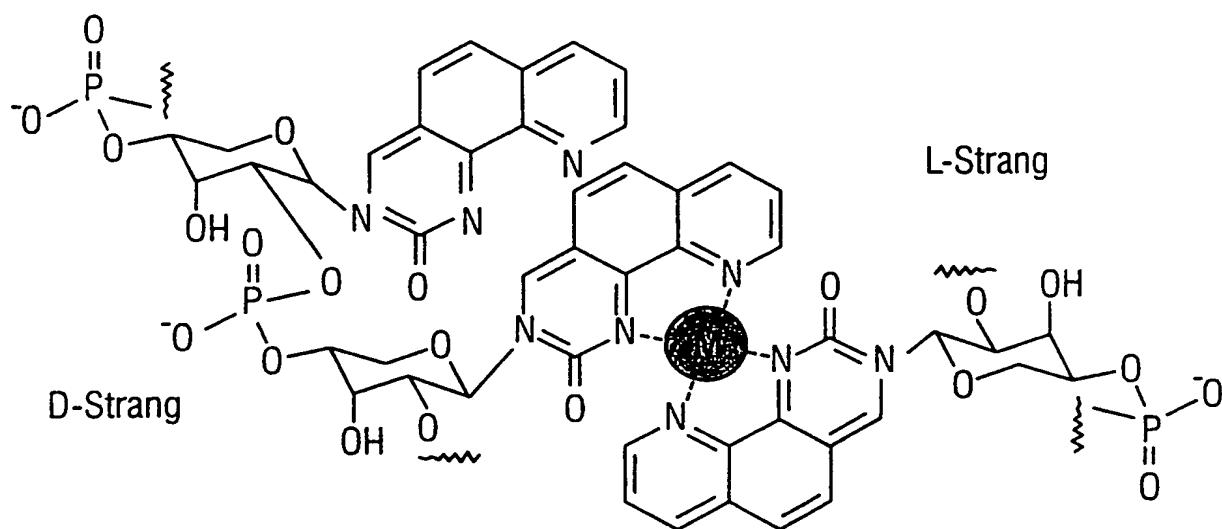
***Fig. 2***

CODIERTE EINHEITEN X1, X2, X3, usw. (Z.B. METALL - CLUSTER CHROMOPHORE, METALLE, METALLIONEN)

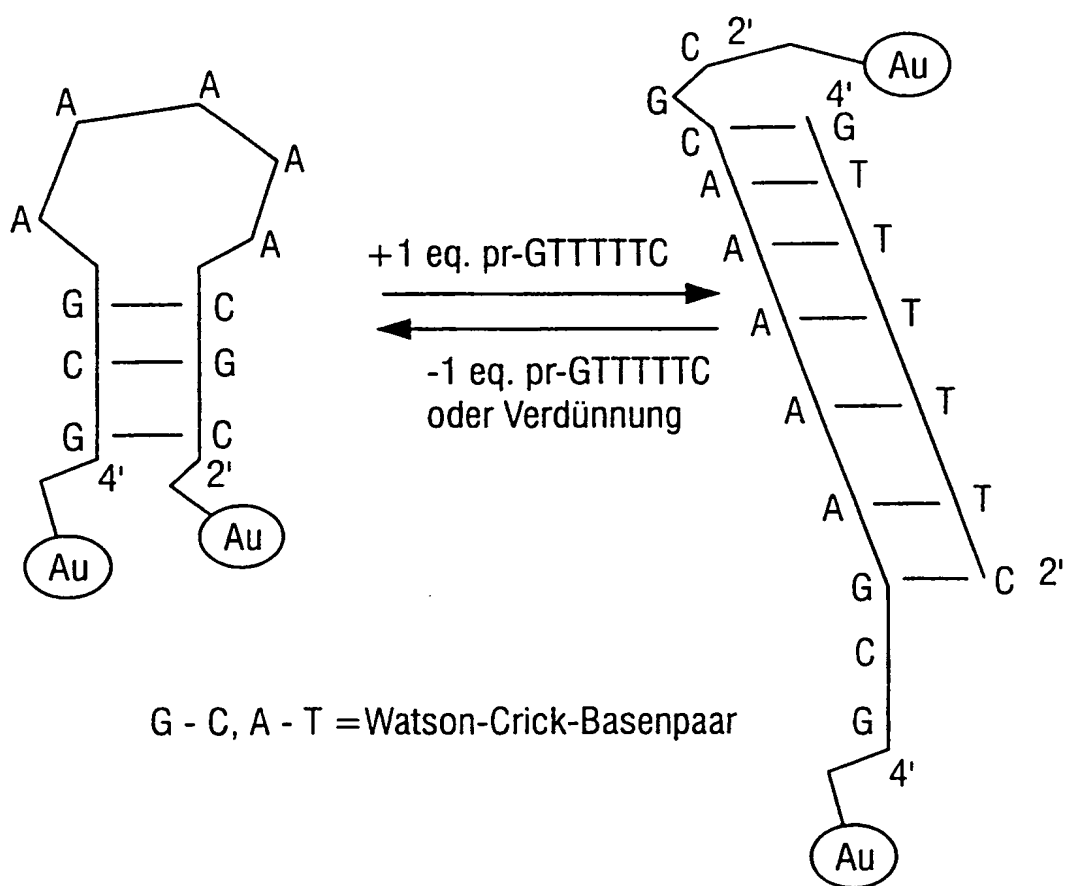


This Page Blank (uspto)

2/4

**Fig. 3**

This Page Blank (uspto)

**Fig. 4**

This Page Blank (uspto)

4/4

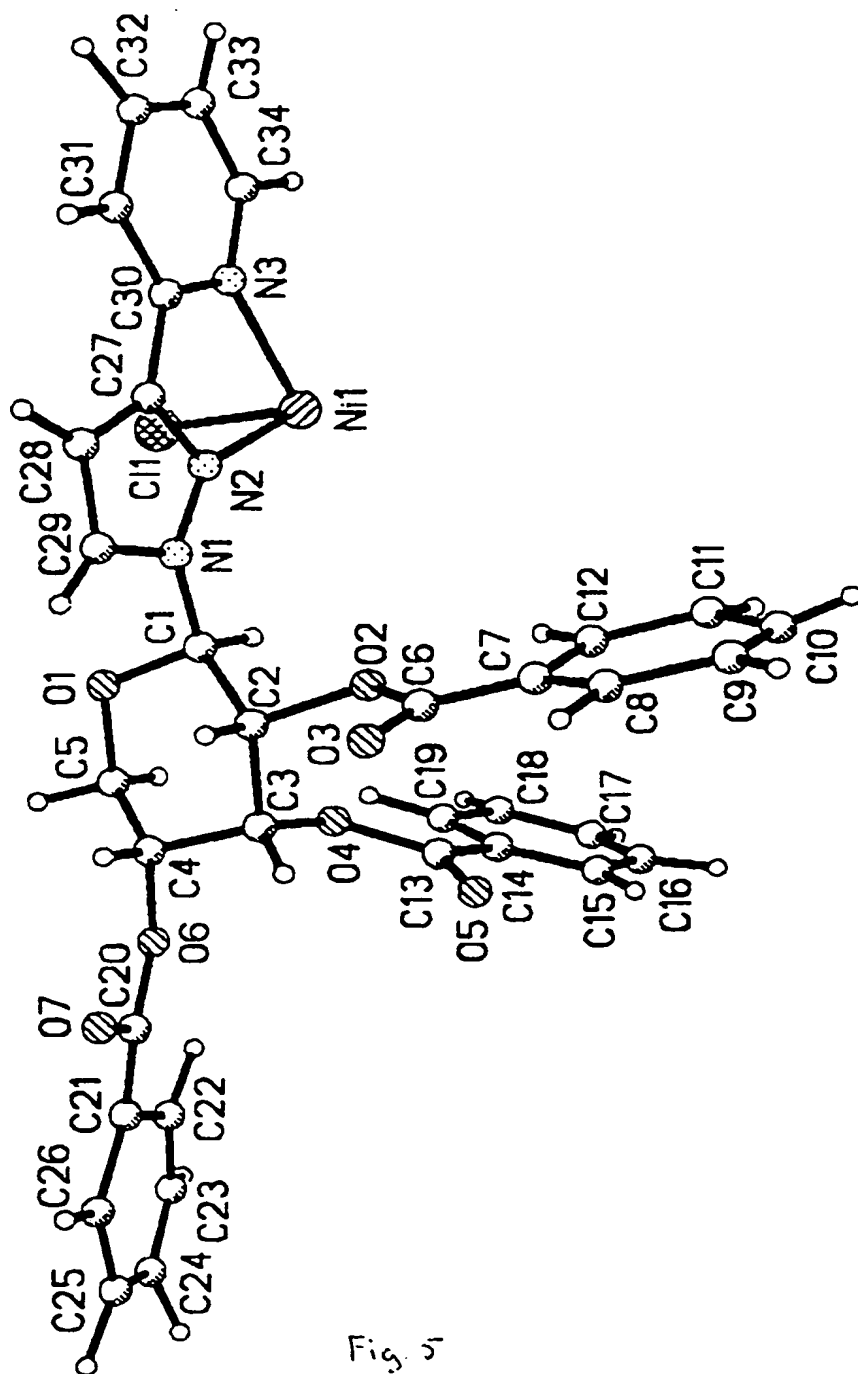


Fig. 5

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/06907

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07H21/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 13522 A (BURSTEIN LAB INC) 9 May 1996 cited in the application see claim 1 -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 1998

Date of mailing of the international search report

08/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Riolo, J

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06907

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9613522 A	09-05-96	AU 4197396 A	23-05-96
		EP 0789715 A	20-08-97
		US 5718915 A	17-02-98
<hr/>			

This Page Blank (uspto)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06907

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07H21/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 13522 A (BURSTEIN LAB INC) 9. Mai 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. März 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/04/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Riolo, J

This Page Blank (uspto)

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 97/06907

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

This Page Blank (uspto)